

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
6 de Octubre de 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/092355 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 35/78,
A61P 19/02

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2005/000762

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de Marzo de 2005 (21.03.2005)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
PA/a/2004/002940
26 de Marzo de 2004 (26.03.2004) MX

(71) Solicitante e

(72) Inventor: VELEZ-RIVERA, Héctor [MX/MX]; Calzada
Norte No. 5, Ciudad Granja, Zapopan, Jalisco 45010 (MX).

(74) Mandatario: ROMERO-MIRANDA, Jose, Antonio;
Becerril, Coca & Becerril, S.C., Thiers No. 251, pisos 9
al 14 y P-H., Col Anzures, Del. Miguel Hidalgo, Mexico,
D.F. 11590 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- con reivindicaciones modificadas

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: PHYTO-COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF ARTICULAR DISEASES

(54) Título: FITOCOMPOSICION PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ARTICULARES

(57) Abstract: The invention relates to a phyto-composition for the treatment of articular diseases, comprising: a) between 0.01 and 26 wt.-% of an extract of *Curcuma longa* (turmeric); b) between 30 and 80 wt.-% of an extract of *Harpagophytum procumbens* (devil's claw); c) between 0.01 and 25 wt.-% of an extract of *Filipendula ulmaria* (meadowsweet); and d) between 7 and 35 wt.-% of *Oenothera biennis* oil (common evening primrose). The inventive phyto-composition can be used together with a pharmaceutically-acceptable excipient in order to produce a pharmaceutical composition that can be used for the treatment of articular diseases, particularly rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

(57) Resumen: Se describe una fito-composición para el tratamiento de enfermedades articulares, que comprende: a) de 0.01% a 26% en peso de un extracto de *Curcuma longa* (cúrcuma); b) de 30% a 80% en peso de un extracto de *Harpagophytum procumbens* (garra del diablo); c) de 0.01% a 25% en peso de un extracto de *Filipendula ulmaria* (ulmaria); y d) de 7% a 35% en peso de aceite de *Oenothera biennis* (onagra). Dicha fito-composición siendo utilizada en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para obtener una composición farmacéutica útil en el tratamiento de enfermedades articulares, particularmente, artritis reumatoide y osteoartritis.

WO 2005/092355 A1

"FITOCOMPOSICIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ARTICULARES"

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con las técnicas empleadas en la Industria Farmacéutica para la obtención y fabricación de medicamentos naturales, y más particularmente, está relacionada con una fitocomposición para el tratamiento de enfermedades articulares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la actualidad las enfermedades articulares son un problema de salud que preocupa a las autoridades sanitarias encargadas de este ramo debido al daño que producen las mismas, así como por el alto porcentaje de población que las padece y los costos que genera a los sistemas de salud el tratamiento de los pacientes afectados.

Las enfermedades articulares comprenden cerca de 100 diferentes tipos en su clasificación, de las cuales la artritis reumatoide, la osteoartritis, la fibromialgia y la artritis gotosa son las más frecuentes. Los principales síntomas que acompañan a estas enfermedades son el dolor articular, inflamación, rigidez y disminución progresiva de la capacidad funcional de las articulaciones afectadas. Algunos tipos de artritis como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso además de lo anterior, provocan daño sistémico.

De acuerdo con datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que aproximadamente 355 millones de personas (6% de la población mundial) sufre de padecimientos articulares. Particularmente en los Estados Unidos de América, 1 de cada 6 individuos sufre de alguna enfermedad articular, lo que se traduce en que son 43 millones de personas las que se encuentran afectadas, ocupando los primeros lugares entre las patologías existentes en aquel país. Desafortunadamente, esta cifra se incrementa cada vez más, por lo que para el año 2020 se espera que cerca de 60 millones de personas se encuentren afectadas por algún tipo de enfermedad articular (1 de cada 5 individuos).

Asimismo, en los Estados Unidos de América las enfermedades articulares son la principal causa de incapacidades en personas adultas, dichas enfermedades limitan las actividades de la vida diaria de más de 7 millones de personas, y para el año 2020

se espera que sean 12 millones de personas las que vean afectadas sus actividades cotidianas debido a enfermedades artríticas.

Adicionalmente, la artritis no sólo se relaciona con incapacidades que afectan al individuo, sino que también dicha enfermedad se encuentra ligada a una serie de afectaciones para los familiares y los sistemas de salud, ya que por ejemplo, en los Estados Unidos de América cada año se dan 44 millones de consultas médicas por problemas relacionados con la artritis, de las cuales 750,000 personas requieren hospitalización. El costo estimado por estas atenciones es de alrededor de 15 billones de dólares y el costo total, incluyendo incapacidades laborales y costos por rehabilitación, es de 60 billones de dólares.

Paralelamente al costo económico, se debe mencionar otro costo que es de igual o mayor importancia que el primero, y es el costo emocional o psicológico que representa la enfermedad articular en una persona que tiene que soportar de manera continua los síntomas asociados a estas enfermedades tales como dolor, inflamación y disminución progresiva de la capacidad funcional de sus articulaciones.

Como se mencionó anteriormente, entre los padecimientos articulares más importantes se encuentra la artritis reumatoide, de la cual se puede decir que es una enfermedad crónica, recidivante y sistémica que afecta principalmente a las articulaciones diartrodrómicas que corresponden a las extremidades y que son las que tienen mayor movimiento. La artritis se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres en una relación de 3:1, en la que los síntomas constitucionales incluyen malestar general, fiebre y pérdida de peso. La enfermedad tiene un inicio característico en las articulaciones pequeñas de manos y pies, y progresa de manera centrípeta y simétrica. En los ancianos se puede presentar afección en las articulaciones grandes proximales, además en esta enfermedad las deformaciones son frecuentes.

Mas aún, la artritis reumatoide tiene manifestaciones extraarticulares, como son la vasculitis, atrofia de la piel y músculo, nódulos subcutáneos, linfadenopatía, esplenomegalia y leucopenia.

Se considera que la artritis reumatoide es de etiología desconocida, aunque diversas evidencias la relacionan con un papel de autoinmunidad la cual está dirigida especialmente contra constituyentes propios de la membrana sinovial.

Los aspectos que favorecen el proceso inflamatorio articular en la artritis reumatoide son varios, entre ellos se encuentra la presencia de macrófagos en el infiltrado sinovial que por su forma y tamaño indican que se encuentran muy activos y secretando una gran cantidad de citocinas que al parecer son responsables del daño tisular. Entre dichas citocinas se encuentra la IL-1 (interleucina-1) y el TNF- α (Factor

de Necrosis Tumoral), estas citocinas provocan daño tisular de manera directa o indirecta toda vez que inducen la activación de osteoclastos propiciando la resorción ósea, inducen la secreción de prostaglandina E que amplifica la resorción ósea y aumenta el proceso inflamatorio. Además, las citocinas inducen la quimiotaxis de polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos-T, favoreciendo su movilización a los sitios en los cuales se da la reacción inflamatoria.

Por otra parte, el TNF- α induce directamente la apoptosis de algunas células a nivel local favoreciendo la resorción ósea y dando lugar a las erosiones típicas de la artritis reumatoide, y además induce la secreción de otras citocinas que también aumentan el proceso inflamatorio.

Como se puede observar de lo anterior, el proceso de afectación articular en la artritis reumatoide es generado por varios componentes del sistema inmune, en donde los macrófagos, al parecer tienen una participación importante, es por ello que algunos de los investigadores en este campo han propuesto que esta enfermedad es inducida principalmente por macrófagos.

Por lo que respecta a la osteoartritis, también conocida como artrosis, ésta es la enfermedad articular degenerativa más común. Este padecimiento se ha relacionado con la edad. Sin embargo, diversas investigaciones han demostrado que aunque es un proceso que afecta más a las personas de edad avanzada, no tiene que ver con una situación propia del desgaste por la edad. La osteoartritis se caracteriza por la pérdida progresiva del cartílago articular, cambios reactivos en los márgenes de las articulaciones y en hueso subcondral. Las manifestaciones clínicas típicas de esta enfermedad consisten en dolor que aumenta en forma gradual, rigidez y aumento de volumen articular con reducción de la movilidad.

La osteoartritis se desarrolla en dos condiciones, la primera de ellas se presenta cuando las propiedades bioestructurales del cartílago y hueso subcondral son normales, pero las cargas articulares son excesivas produciendo la falla tisular, y la segunda cuando las cargas son adecuadas pero las propiedades bioestructurales del cartílago y hueso son deficientes. En esta enfermedad, las citocinas participan como mediadores del daño tisular; entre ellas se encuentra la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

En cuanto a los tratamientos más utilizados para las enfermedades articulares se puede mencionar que para el caso de artritis reumatoide el tratamiento farmacológico convencional consiste en tratar al paciente de la forma más precoz y agresiva posible, procurando tener la menor toxicidad. Algo similar se hace con los enfermos de osteoartritis, sólo que esta enfermedad tiene un tiempo de evolución más

prolongado que la artritis reumatoide. En dicho tratamiento farmacológico tradicional, se utilizan los FARME (fármacos modificadores de la enfermedad), entre los cuales se encuentran las sales de oro, los antimaláricos sintéticos, los inmunoreductores o inmunosupresores y los productos biológicos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) e inhibidores de interleucinas (IL). Sin embargo, el uso de estos medicamentos también ocasiona efectos colaterales adversos en el paciente, o bien, tienen un costo excesivo. Por ejemplo, las sales de oro causan dermatitis y estomatitis, además de que tienen un sabor metálico.

Los antimaláricos que se han venido utilizado por más de 50 años, y entre los cuales se encuentran la hidroxiclороquina y el sulfato de cloroquina, ocasionan erosión cutánea, leucopenia, neuropatía periférica, entre otros efectos adversos.

En este punto, es importante hacer mención del metotrexato, que es el FARME más utilizado en la actualidad, dicho fármaco disminuye la producción de interleucina-6, la interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral alfa, además presenta baja toxicidad. Sin embargo, se ha observado que el 60% de los pacientes que usan metotrexato presentan problemas gastrointestinales, tales como diarrea y náuseas.

En torno a los agentes biológicos, su objetivo es interferir con la función de interleucinas específicas, entre dichos agentes se pueden mencionar a los anticuerpos monoclonales quiméricos y las proteínas recombinantes de fusión. Las estrategias de manejo de estos agentes van dirigidas a aumentar la producción de citocinas antiinflamatorias o a inhibir las citocinas proinflamatorias. Más aún, se ha observado que estos agentes tienen muy buena acción y son poco tóxicos, y sin embargo, tienen un costo considerablemente elevado.

Es así que en nuestros días, existe una búsqueda continua de alternativas que ayuden de manera efectiva en el tratamiento de las enfermedades articulares, ya que por ejemplo se ha buscado el tratamiento mediante el uso de fitomedicamentos o medicamentos que entre sus componentes se encuentran extractos de especies vegetales.

Dentro de las especies vegetales se encuentra la *Curcuma longa* (cúrcuma) y *Harpagophytum procumbens* (garra del diablo) que se han usado anteriormente para tratar de aliviar la inflamación presente en las enfermedades articulares. A partir de estas especies se obtienen extractos que se aplican preferiblemente vía intramuscular e intraperitoneal, tal como se describe en los documentos "Pharmacology of Curcuma longa" de Hermann P. T. Ammon and Martin A. Wahl. 1990; "Anti-Inflammatory and irritant activities of Curcuma analogues in rats" de A. Mukhopadhyay, N. Basu, N. Ghatak and P.K. Gujral, 1982; y, "An Analytical Study, Anti-inflammatory and Analgesic

Effects of H.P and H. Zeyheri" de B. Baghdikiah, M.C. Ianhers, J. Fleurentin, E. Ollivier, C. Maillard, 11:30 G. Balansard, and F. Mortzer. Dichas formas de aplicación causan molestias a los pacientes en comparación con una forma de administración oral, y sin embargo, los documentos mencionan que la administración oral no logra efectos importantes tales como la recuperación de la movilidad de las articulaciones y la disminución del tiempo de rigidez y entumecimiento de las mismas, efectos que a todas luces es deseable alcanzar no sólo para los fitomedicamentos sino también para los FARME's mencionados anteriormente.

Asimismo, en el estado de la técnica se pueden encontrar composiciones que incluyen entre sus componentes especies vegetales, tal como la que se describe en la Patente Norteamericana No. 5,916,565 que se refiere a una composición de uso veterinario a base de 3 grupos de componentes: a) saborizantes, b) precursores metabólicos para la biosíntesis de macromoléculas necesarias para la reparación y mantenimiento de tejidos en las articulaciones, y c) fitoquímicos seleccionados de entre 10 especies, entre ellas *Curcuma longa* y *Harpagophytum procumbens*.

Asimismo, podemos mencionar a la Patente Norteamericana No 6,274,176 que describe una composición comestible cuyo objetivo es servir como un agente antiinflamatorio en enfermedades tales como artritis y gota en mamíferos.

En este punto, es muy importante mencionar que la mayoría de las fitocomposiciones descritas en el arte previo brindan solamente un efecto antiinflamatorio, sin embargo, es necesario resaltar que en las enfermedades artríticas se encuentran presentes otros síntomas que son necesarios combatir tales como el dolor, la aparición de nódulos subcutáneos, la inmovilidad de articulaciones, disminución de la fuerza muscular, etc., razón por lo cual las fitocomposiciones conocidas en el arte previo tienen un alcance ciertamente limitado.

Por consecuencia de lo anterior, se ha buscado suprimir los inconvenientes que presentan los fármacos y fito-composiciones convencionales que se utilizan para el tratamiento de enfermedades articulares, desarrollando una fitocomposición que sea útil en la reducción de la inflamación de las articulaciones, al igual que disminuya el dolor de la mismas y reduzca el tiempo de rigidez o entumecimiento de los nódulos o botones que aparecen en las articulaciones, así como también permita al paciente presentar una mejoría en su fuerza muscular y una mayor movilidad en sus articulaciones.

OBJETOS DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos de la técnica anterior, es un objeto de la presente invención proveer una fitocomposición de formulación sencilla, y sin embargo, altamente eficaz en el tratamiento de enfermedades articulares reduciendo la inflamación y el dolor en los pacientes que las padecen.

Un objeto más de la presente invención es proveer una fitocomposición que provee una sensible mejoría en la fuerza muscular y movilidad de las articulaciones afectadas a los pacientes que padecen las mencionadas enfermedades articulares.

Es un objeto más de la presente invención el proveer una composición farmacéutica que incluye la fitocomposición y un vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que puede ser administrada oralmente.

Sigue siendo otro objeto más de la presente invención, el uso de una composición farmacéutica que incluye la fitocomposición y que es útil en el tratamiento de enfermedades articulares en humanos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica.

Un objeto adicional de la presente invención es proveer una composición farmacéutica que incluye la fitocomposición, la cual, de conformidad con sus componentes y método de prepararla, tiene un costo menor con respecto al de los medicamentos alopáticos tradicionales empleados en el tratamiento de las enfermedades articulares.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha encontrado sorprendentemente que una fitocomposición preparada basándose en extractos de *Curcuma longa* (cúrcuma), *Harpagophytum procumbens* (garra del diablo), *Filipendula ulmaria* (ulmaria) y aceite de *Oenothera biennis* (onagra) tiene un efecto sinérgico cuando se usa en el tratamiento de enfermedades articulares, toda vez que provee efectos antiinflamatorios, analgésicos e inmunomoduladores en contra de las interleucinas que intervienen en este tipo de enfermedades, permitiendo al paciente una recuperación de la movilidad articular y de la fuerza muscular.

La fitocomposición de la presente invención ha sido ideada de conformidad con una modalidad particularmente específica que debe considerarse únicamente como ilustrativa más no limitativa de la misma, y comprende en combinación: (a) desde 0.01% hasta 26% en peso del peso total de un extracto de *Curcuma longa*; (b) desde 30% hasta 80% en peso del peso total de un extracto de *Harpagophytum procumbens*;

(c) desde 0.01% hasta 25% en peso del peso total de un extracto de *Filipendula ulmaria*; y, (d) desde 7% hasta 35% en peso del peso total de aceite de *Oenothera biennis*.

En una modalidad alternativa de la presente invención, la fitocomposición comprende en combinación: (a) desde 0.01% hasta 15% en peso del peso total del extracto de *Curcuma longa*; (b) desde 30% hasta 70% en peso del peso total del extracto de *Harpagophytum procumbens*; (c) desde 0.01% hasta 20% en peso del peso total del extracto de *Filipendula ulmaria*; y, (d) desde 7% hasta 30% en peso del peso total de aceite de *Oenothera biennis*.

En relación con las especies *Curcuma longa*, *Harpagophytum procumbens* y *Filipendula ulmaria* es conveniente mencionar que las partes útiles de dichas especies de donde se obtienen tales extractos son el rizoma para la *Curcuma longa* y *Harpagophytum procumbens*, mientras que para la *Filipendula ulmaria* se utilizan las flores y hojas.

Los extractos de estas tres especies que forman parte de la fitocomposición de la presente invención son extractos alcohólicos, extractos acuosos o extractos hidroalcohólicos, utilizándose en la modalidad específica de la presente invención extractos preferiblemente hidroalcohólicos, es decir, su preparación es a partir de una mezcla de agua y un alcohol, en donde dichos extractos son obtenidos a través de los diversos procedimientos conocidos en el arte previo.

Por lo que respecta a la *Oenothera biennis*, el aceite de la misma se obtiene a partir de las semillas de esta planta por medio de cualquiera de los métodos conocidos en el arte previo.

Por otra parte, para la administración a un paciente de la fito-composición que se ha definido anteriormente, dentro del alcance de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de la fitocomposición en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que pueda ser administrada preferiblemente de manera oral.

En una modalidad adicional de la presente invención, la composición farmacéutica se encuentra en forma farmacéutica de una cápsula de gelatina blanda o una emulsión, más preferiblemente una emulsión agua-aceite.

Es así que el uso de la fitocomposición de la presente invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable permite la preparación de una composición farmacéutica útil en el tratamiento de enfermedades articulares en un mamífero, particularmente en el ser humano. Dichas enfermedades articulares

consistiendo de artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis psoriática, lupus y artritis juvenil.

5 La composición farmacéutica brinda efectos antiinflamatorios y analgésicos, así como también permite disminuir el tiempo de rigidez, entumecimiento y dolor de los nódulos o botones de los dedos o articulaciones presentes en tales enfermedades y permitiendo recuperar la fuerza muscular.

10 Como se ha venido mencionando, la composición farmacéutica se utiliza en pacientes que padecen enfermedades articulares, en donde el tratamiento consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que incluya la fitocomposición de la presente invención tal como se ha
definido anteriormente. En este punto, las enfermedades articulares en donde es posible utilizar la composición son aquellas que han sido previamente mencionadas.

15 La fitocomposición para el tratamiento de enfermedades articulares, así como la composición farmacéutica que se prepara a base de la misma, serán más claramente ilustradas por medio de los ejemplos que a continuación se describen, los cuales se presentan con propósitos meramente ilustrativos, pero no limitativos de la misma, siendo dichos ejemplos los siguientes:

EJEMPLO 1

Preparación de la fitocomposición en forma farmacéutica de emulsión

Extractos de *Curcuma longa*; *Harpagophytum procumbens*, *Filipendula ulmaria* y aceite de *Oenothera biennis* fueron pesados de acuerdo con las siguientes cantidades respectivamente 0.043 g, 14.77 g, 3.88 g y 6.91 g. Dichos extractos ya pesados fueron filtrados adicionalmente a través de una malla de 80 micras.

Los extractos de *Harpagophytum procumbens* y *Filipendula ulmaria* fueron colocados en un primer tanque de acero inoxidable; asimismo fueron adicionados 0.50 g de metilparabeno sódico y 0.060 g de propilparabeno sódico, el contenido de este tanque fue agitado manualmente hasta la completa disolución de todos los componentes.

Por otra parte, en un recipiente que contenía 1.60 g de metilcelulosa fue agregada una cantidad agua bidestilada y el contenido de este recipiente fue calentado a 80°C con agitación manual y constante hasta formar una solución lechosa, en este momento el recipiente fue retirado de la fuente de calor. La pasta así obtenida fue adicionada al primer tanque de acero inoxidable donde se encontraban los extractos de *Harpagophytum procumbens* y *Filipendula ulmaria* ya mezclados con el metilparabeno sódico y el propilparabeno sódico.

En un segundo tanque de acero inoxidable fueron colocados el extracto de *Curcuma longa* y el aceite de *Oenothera biennis*, donde, además se agregaron 30 ml de aceite de hígado de bacalao y 1.5 g de un antioxidante conocido con el nombre comercial de VEXEL, todos los componentes de este segundo tanque fueron mezclados.

Adicionalmente, 9 g de un emulsificante conocido con el nombre comercial de Canasol R4000H fue calentado en baño maría, manteniendo un control de la temperatura de entre 60 y 65°C, dicho emulsificante fue agitado manualmente hasta formar una solución clara y fluida, la cual fue adicionada posteriormente al segundo tanque de acero inoxidable, manteniendo una agitación manual. Posteriormente, un emulsificador mecánico (Silverson GX-15) fue introducido al tanque para proveer una agitación mecánica de 2100 rpm.

El contenido del primer tanque fue adicionado lentamente y por intervalos al segundo tanque manteniendo la agitación mecánica con el emulsificador Silverson. Posteriormente fueron adicionados 1.2 g de un edulcorante (Alitamo), tras lo cual fue adicionada agua bidestilada, agitando mecánicamente y dejando reposar la mezcla por

5 minutos, ésta última operación fue repetida dos veces más, obteniendo finalmente una emulsión agua-aceite que incorpora la fito-composición de la presente invención.

EJEMPLO 2

Estudio Clínico

65 personas mayores de 18 años (49 hombres y 16 mujeres) que habían sido diagnosticadas con artritis reumatoide y osteoartritis fueron sometidas a un estudio clínico a fin de observar los efectos y beneficios al utilizar una emulsión de la fito-composición de la presente invención.

Particularmente, el diagnóstico de cada enfermedad fue obtenido mediante una historia clínica, en donde se buscaron síntomas específicos para dichas enfermedades. Para hacer un diagnóstico de artritis reumatoide, el paciente debió presentar por lo menos cuatro de los siguientes síntomas: (1) rigidez matutina en articulaciones y zonas vecinas con una duración de por lo menos una hora antes de tener la movilidad habitual, además, esta situación debía haberse presentado por un periodo mínimo de 4 a 6 semanas; (2) inflamación de tejidos blandos de tres o más articulaciones detectada por un médico, asimismo, los pacientes debieron haber presentado esta situación por un periodo mínimo de 4 a 6 semanas de evolución; (3) inflamación de articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o de la muñeca por un periodo mínimo de 4 a 6 semanas de evolución; (4) nódulos subcutáneos; (5) resultados positivos en pruebas de factor reumatoide; y, (6) erosiones u osteopenia periarticular en articulaciones de manos o muñecas observadas en radiografías.

Para la osteoartritis, se buscaron en los pacientes los siguientes síntomas: i) dolor en articulaciones afectadas y que se agravara con la actividad y mejorara con el reposo; ii) rigidez matutina; iii) rigidez después de periodos de inmovilidad; iv) aumento del tamaño de las articulaciones; v) inestabilidad articular; vi) limitación de la movilidad articular; vii) atrofia muscular periarticular; y, viii) crepitaciones.

Al inicio y al final del tratamiento, fueron aplicados exámenes de laboratorio y gabinete según el diagnóstico que presentaron los pacientes, específicamente, para pacientes con artritis reumatoide se realizó un perfil reumático completo y se tomaron radiografías de anteroposterior (AP) y lateral de las manos. Para pacientes con osteoartritis, se tomaron principalmente radiografías (AP) y lateral de las articulaciones afectadas.

Los principales criterios de inclusión para el estudio clínico fueron: pacientes mayores de 18 años, hombres o mujeres, con diagnóstico de artritis reumatoide u

osteoartritis, en algunos casos, personas con síntomas aislados como dolor articular, en otros casos, la inclusión al tratamiento fue determinada dependiendo del tipo de artropatía referida.

5 Los criterios de no inclusión fueron principalmente pacientes con artropatías relacionadas con otros trastornos, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artropatías asociadas al hiper o hipotiroidismo, artritis séptica, entre otras, así como personas con litiasis vesicular, personas con úlcera duodenal o gástrica activas o que estuvieran en tratamiento por esta razón.

10 Los criterios de exclusión fueron para aquellos pacientes que no siguieron las indicaciones del tratamiento, los cuales se reflejan en la tabla 1.

TABLA 1

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE NO INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> • Hombres y Mujeres • Mayores de 18 años • Cualquier ocupación, • Cualquier estado civil, • Cualquier escolaridad, • Cualquier nivel socio económico, • Que aceptaron el tratamiento • Con diagnóstico de artritis reumatoide u osteoartritis • Con enfermedades articulares sin complicaciones sistémicas. • Preferentemente con antecedentes de uso de diversos tratamientos de su padecimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 18 años. • Embarazadas y/o en periodo de lactancia. • Pacientes en los que se sospechó o confirmó daño sistémico o artropatías relacionadas con daño sistémico (lupus eritematoso sistémico, artropatías relacionadas con hiper o hipotiroidismo • Personas con hipersensibilidad a alguno de los componentes • Personas que usaban aspirina o warfarina como terapia antitrombótica o cualquier anticoagulante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas que usaban cualquier sustancia o medicamento que pudiera haber tenido influencia sobre el tratamiento • Pacientes que no respetaron las indicaciones del tratamiento. • Personas que usaron medicamentos enfocados a limitar la enfermedad o que usaban antiinflamatorios esteroideos mientras se encontraron en tratamiento con la emulsión.

Los pacientes que ingresaron al tratamiento recibieron la fitocomposición de la presente invención, la cual fue preparada en forma farmacéutica de emulsión tal y

como se describió anteriormente en el ejemplo 1, en dosis de 45 ml por día administrados en tres tomas. La emulsión fue disuelta en agua y se administro oralmente a los pacientes después de los alimentos durante 90 días continuos. Después de este período, se observó de manera general que el 90% de los pacientes

5 presentaron al inicio del tratamiento una agravación temporal, principalmente en las articulaciones más afectadas por su enfermedad, es decir, donde había una mayor inflamación y mayor daño tisular, dicha agravación temporal duró en promedio 11 días (mínimo 7 y máximo 15 días); sin embargo, después de este tiempo se presentó una disminución muy importante en la inflamación y el dolor.

10 Es aún más importante señalar que durante esta fase de agravación se notó que los pacientes no disminuyeron su consumo de analgésicos, pero después de esta fase de agravación temporal 75% de los pacientes dejaron de usarlos.

Esta disminución significativa tanto de la inflamación, así como del dolor, permitió a los pacientes tener movilidad de las articulaciones afectadas.

15 Adicionalmente, los pacientes recuperaron la fuerza muscular que la inflamación y el dolor había afectado.

Por otra parte, se observó de manera adicional que los pacientes que presentaban nódulos de diferentes características y en distintas localizaciones, y los cuales era muy dolorosos al menor contacto, también presentaron un cambio en los

20 mismos, su tamaño disminuyó en el 50% de los pacientes y el dolor desapareció en un 90% de los casos.

En todos los casos, la rigidez matutina o rigidez general, disminuyó en un intervalo del 80 a 90% en los pacientes. Los pacientes que ingresaron con diagnósticos de trastornos circulatorios también mostraron mejoría de sus síntomas.

25 En torno a las reacciones secundarias, 5 mujeres presentaron diarrea leve al inicio del tratamiento, sin embargo, ninguna abandonó el tratamiento. Una mujer fue excluida del tratamiento debido a que utilizó medicamentos auto-prescritos que contenían esteroides. Dos pacientes abandonaron el tratamiento por la reacción de agravación transitoria, a pesar de que dichos pacientes no fueron los que sufrieron

30 dicha agravación de manera más intensa.

Es también importante señalar que los pacientes nunca manifestaron que la reacción de agravación transitoria les representara un problema de incapacidad.

Del total de los pacientes, 62 personas concluyeron el tratamiento, de estos últimos 75.8% (47 pacientes) ya no presentaron síntomas relacionados con la

35 enfermedad articular.

Asimismo, 15 pacientes mencionaron que el dolor que presentaron después del tratamiento era leve y se controlaba de una manera relativamente fácil con analgésicos y/o antiinflamatorios del tipo no esteroideo, en dosis bajas y usándolos de manera intermitente. Los pacientes también mencionaron que el consumo de estos analgésicos y/o antiinflamatorios disminuyó en un 65% a 70% en relación con la cantidad que consumían antes del tratamiento con la emulsión preparada de acuerdo con la presente invención.

Cabe destacar que ingresaron al estudio pacientes que presentaron deformidades articulares importantes, pero sobre todo, es importante mencionar que si bien dichas deformidades no se corrigieron, si hubo una mejoría con respecto a la disminución del dolor y la inflamación, disminución de la rigidez articular, y esto les permitió volver a realizar actividades que ya habían interrumpido, tal como tomar sus alimentos por si mismos, algo que los pacientes expresaron como un gran beneficio para ellos.

De lo anterior, es muy importante resaltar la reacción llamada de agravación transitoria, la cual, tal como se mencionó anteriormente, se manifestó en el 90% de los pacientes tratados y poco después de iniciar el tratamiento, dicha agravación consistiendo en dolor en las articulaciones más afectadas por la enfermedad, las más inflamadas o las más deformes. El dolor era de tipo punzante (piquetes) que duraba unos instantes y desaparecía, pero esto era parte de la acción terapéutica sobre las articulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención.

Tal como se dejó ver en el estudio clínico, una vez superada esta crisis temporal, la inflamación y el dolor de las articulaciones disminuyeron progresivamente, permitiendo a los pacientes recuperar la movilidad de la mismas y disminuir el tiempo de rigidez o entumecimiento.

Esta manifestación de agravación transitoria es una situación particular y no se había observado con anterioridad para otro tipo de fitomedicamentos, y se considera como parte del proceso terapéutico de la fito-composición y la composición farmacéutica.

Además, dicha agravación no se pudo haber inferido de la acción individual de cada una de las especies que integran la fitocomposición. En otras palabras, los componentes de la fitocomposición actuaron de manera sinérgica y no esperada, obteniéndose resultados que no pueden ser deducidos de manera obvia por un técnico con conocimientos en la materia.

Por ejemplo, si bien es cierto que las especies *Curcuma longa* y *Harpagophytum procumbens* tienen efectos antiinflamatorios, la composición

farmacéutica con la fito-composición de la presente invención tuvo un efecto antiinflamatorio más evidente que el observado de manera aislada para dichas especies. Además de que se logró la modificación de patrón clínico de las enfermedades, particularmente por lo siguiente:

- a) La inflamación y el dolor de las articulaciones disminuyeron progresivamente.
- b) Disminuyó el tiempo de rigidez o entumecimiento.
- c) Disminuyó el dolor de los nódulos o "botones" en los dedos o en alguna otra de las articulaciones, y en algunos casos disminuyeron de tamaño.
- d) La fuerza muscular se recuperó paulatinamente permitiendo a los pacientes afectados por la enfermedad articular, realizar actividades cotidianas con mayor confianza y seguridad, y en la mayoría de los casos sin necesidad de haber utilizado analgésicos y/o antiinflamatorios para el control del dolor y la inflamación.

Como se puede observar también, los efectos adversos presentados por el uso de la composición farmacéutica de la presente invención son mínimos o nulos particularmente cuando se les compara con aquellos efectos adversos presentados por los FARME's.

Por otro lado, es a todas luces evidente que la composición farmacéutica que se describe en las modalidades de la presente invención, tiene un costo menor al de los medicamentos alopáticos utilizados en el tratamiento de las enfermedades articulares.

De conformidad con lo anteriormente descrito, se podrá observar que la fitocomposición para el tratamiento de enfermedades articulares de la presente invención, así como la composición farmacéutica preparada con la misma, han sido ideadas para coadyuvar en el tratamiento de este tipo de enfermedades, y más específicamente, en artritis reumatoide y osteoartritis, ayudando a manifestar mejoría en la fuerza y movilidad articular de una manera extremadamente efectiva. Es importante señalar que a la composición farmacéutica de la presente invención se le pueden hacer innumerables modificaciones, como pueden ser la concentración de las 4 especies básicas que la comprenden, así como la forma farmacéutica que permita ser administrada a un paciente, entre otras.

Aún cuando en la anterior descripción se ha hecho referencia a ciertas modalidades de la presente invención, debe hacerse hincapié en que son posibles numerosas modificaciones a tales modalidades pero sin apartarse del verdadero alcance de la invención. Por lo tanto, la presente invención no debe ser restringida

excepto por lo establecido en el estado de la técnica, así como por las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una fitocomposición caracterizada porque comprende en combinación: (a) extracto de *Curcuma longa*; (b) extracto de *Harpagophytum procumbens*; (c) extracto de *Filipendula ulmaria*; y d) aceite de *Oenothera biennis*.

2.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque los extractos y el aceite, respectivamente, se encuentran presentes en la fitocomposición en las siguientes concentraciones de porcentaje en peso con
10 respecto del peso total de la composición: (a) desde 0.01% hasta 26% del extracto de *Curcuma longa*; (b) desde 30% hasta 80% del extracto de *Harpagophytum procumbens*; (c) desde 0.01% hasta 25% del extracto de *Filipendula ulmaria*; y d) desde 7% hasta 35% del aceite de *Oenothera biennis*.

15 3.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque los extractos y aceite, respectivamente, se encuentran presentes en la fitocomposición en las siguientes concentraciones de porcentaje en peso con respecto del peso total de la composición: (a) desde 0.01% hasta 15% del extracto de *Curcuma longa*; (b) desde 30% hasta 70% del extracto de *Harpagophytum procumbens*; (c)
20 desde 0.01% hasta 20% del extracto de *Filipendula ulmaria*; y (d) desde 7% hasta 30% del aceite de *Oenothera biennis*.

4.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque los extractos de *Curcuma longa*, *Harpagophytum procumbens* y *Filipendula ulmaria* son extractos acuosos, alcohólicos o hidro-alcohólicos.

25 5.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque los extractos son hidro-alcohólicos.

6.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la fitocomposición tal como se reclama en la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 7.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque la composición farmacéutica está formulada para ser administrada oralmente.

8.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque la composición farmacéutica se encuentra en la forma
35 farmacéutica de una emulsión o una cápsula de gelatina blanda.

9.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque la emulsión es una emulsión agua-aceite.

10.- El uso de extractos vegetales tale como extracto de *Curcuma longa*; extracto de *Harpagophytum procumbens* y extracto de *Filipendula ulmaria* en combinación con aceite de *Oenothera biennis* y un vehículo farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para tratar enfermedades articulares un paciente.

11.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 10 en donde las enfermedades articulares son artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis psoriática, lupus y artritis juvenil, brindando efectos antiinflamatorios y analgésicos, así como la disminución progresiva en tiempo de rigidez, entumecimiento y dolor de los nódulos o botones de los dedos o articulaciones presentes en tales enfermedades, además de permitir la recuperación de la fuerza muscular.

12.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 11 en donde las enfermedades articulares son artritis reumatoide y osteoartritis.

[recibidas por la oficina internacional el 26 de julio de 2005 (16.07.05);
reivindicación 1 modificada (2 páginas)]

1.- Una fitocomposición caracterizada porque comprende en combinación: (a) extracto de *Curcuma longa*; (b) extracto de *Harpagophytum procumbens*; (c) extracto de *Filipendula ulmaria*; y d) aceite de *Oenothera biennis*.

2.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque los extractos y el aceite, respectivamente, se encuentran presentes en la fitocomposición en las siguientes concentraciones de porcentaje en peso con respecto del peso total de la composición: (a) desde 0.01% hasta 26% del extracto de *Curcuma longa*; (b) desde 30% hasta 80% del extracto de *Harpagophytum procumbens*; (c) desde 0.01% hasta 25% del extracto de *Filipendula ulmaria*; y d) desde 7% hasta 35% del aceite de *Oenothera biennis*.

3.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque los extractos y aceite, respectivamente, se encuentran presentes en la fitocomposición en las siguientes concentraciones de porcentaje en peso con respecto del peso total de la composición: (a) desde 0.01% hasta 15% del extracto de *Curcuma longa*; (b) desde 30% hasta 70% del extracto de *Harpagophytum procumbens*; (c) desde 0.01% hasta 20% del extracto de *Filipendula ulmaria*; y (d) desde 7% hasta 30% del aceite de *Oenothera biennis*.

4.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque los extractos de *Curcuma longa*, *Harpagophytum procumbens* y *Filipendula ulmaria* son extractos acuosos, alcohólicos o hidro-alcohólicos.

5.- Una fitocomposición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque los extractos son hidro-alcohólicos.

6.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la fitocomposición tal como se reclama en la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque la composición farmacéutica está formulada para ser administrada oralmente.

8.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque la composición farmacéutica se encuentra en la forma farmacéutica de una emulsión o una cápsula de gelatina blanda.

9.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque la emulsión es una emulsión agua-aceite.

10.- El uso de una fitocomposición de extractos vegetales de *Curcuma longa*, *Harpagophytum procumbens*, *Filipendula ulmaria*, aceite de *Oenothera biennis* y un vehículo farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para tratar enfermedades articulares en un paciente.

11.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 10 en donde las enfermedades articulares son artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis psoriática, lupus y artritis juvenil, brindando efectos antiinflamatorios y analgésicos, así como la disminución progresiva en tiempo de rigidez, entumecimiento y dolor de los nódulos o botones de los dedos o articulaciones presentes en tales enfermedades, además de permitir la recuperación de la fuerza muscular.

12.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 11 en donde las enfermedades articulares son artritis reumatoide y osteoartritis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 2005/000762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <p style="text-align: center;">CIP⁷ A61K 35/78, A61P 19/02</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p style="text-align: center;">CIP⁷ A61K</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> <p style="text-align: center;">CIBEPAT, EPODOC, WPI, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, HCAPLUS, PHARMAML, SCISEARCH</p>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	US 6274176 B1 (TOMER et al.) 14.08.2001 column 2; column 3, example 1; claims 1-4	10 - 12 1, 4, 6, 7
Y A	FR 2605224 A1 (GROSMOND, G. et al.) 22.04.1988 page 1; page 2, lines 4-10; page 6, lines 22-30	10- 12 1-3, 6, 7
A	US 5916565 A (ROSE et al.) 29.06.1999 column 2, lines 38-49; column 3, lines 42-52; column 4, lines 27-36; column 6, lines 33-42, lines 53-62; column 10, example 3, claim 1	1-4, 6, 7, 10-12
A	FR 2633183 A1 (THUYET, B.) 29.12.1989 all the documents	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">18 May 2005 (18.05.2005)</p>		Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">20 MAY 2005 20.05.2005</p>
Name and mailing address of the ISA/ <p style="text-align: right;">O.E.P.M.</p> <p>C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. Facsimile No. +34 91 3495304</p>		Authorized officer <p style="text-align: center;">Asha Sukhwani</p> <p>Telephone No. + 34 91 3495473</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 2005/000762

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2753374 A1 (LABORATOIRES RIVADIS S.A.) 20.03.1998 page 3, line 10; page 4, lines 1-8	1
A	FR 2806262 A1 (SMAOUI HATEM) 21.09.2001 pages 2 and 3	1
A	US 6579543 B1 (McCLUNG) 17.06.2003 columns 2 and 3; claim 1	1, 10, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ IB 2005/000762

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US6274176 B 1	14.08.2001	NINGUNO	-----
FR2605224 A 1	22.04.1988	NINGUNO	-----
US 5916565 A	29.06.1999	US 6344220 B1 US 2002064568 A1 US 6709682 B US 2004161480 A1	05.02.2002 30.05.2002 23.03.2004 19.08.2004
FR2633183 A 1	29.12.1989	NINGUNO	-----
FR2753374 A 1	20.03.1998	NINGUNO	-----
FR2806262 A 1	21.09.2001	NINGUNO	-----
US6579543 B 1	17.06.2003	NINGUNO	-----

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ IB 2005/000762

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K 35/78, A61P 19/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, HCAPLUS, PHARMAML, SCISEARCH

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	US 6274176 B1 (TOMER et al.) 14.08.2001	10 - 12
A	column 2; column 3, ejemplo 1; reivindicaciones 1-4	1, 4, 6, 7
Y	FR 2605224 A1 (GROSMOND, G. et al.) 22.04.1988	10- 12
A	página 1; página 2, líneas 4-10; página 6, líneas 22-30	1-3, 6, 7
A	US 5916565 A (ROSE et al.) 29.06.1999	1-4, 6, 7, 10-12
	column 2, líneas 38-49; column 3, líneas 42-52; columna 4, líneas 27-36; column 6, líneas 33-42, líneas 53-62; columna 10, ejemplo 3; reivindicación 1	
A	FR 2633183 A1 (THUYET, B.) 29.12.1989	1
	todo el documento	

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T"

documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&"

documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

18 Mayo 2005 (18.05.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

20 MAY 2005

20.05.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

Asha Sukhwani

N° de teléfono + 34 91 3495473

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB 2005/000762

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	FR 2753374 A1 (LABORATOIRES RIVADIS S.A.) 20.03.1998 página 3, línea 10; página 4, líneas 1-8	1
A	FR 2806262 A1 (SMAOUI HATEM) 21.09.2001 páginas 2 y 3	1
A	US 6579543 B1 (McCLUNG) 17.06.2003 columnas 2 y 3; reivindicación 1	1, 10, 11

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ IB 2005/000762

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US6274176 B 1	14.08.2001	NINGUNO	-----
FR2605224 A 1	22.04.1988	NINGUNO	-----
US 5916565 A	29.06.1999	US 6344220 B1 US 2002064568 A1 US 6709682 B US 2004161480 A1	05.02.2002 30.05.2002 23.03.2004 19.08.2004
FR2633183 A 1	29.12.1989	NINGUNO	-----
FR2753374 A 1	20.03.1998	NINGUNO	-----
FR2806262 A 1	21.09.2001	NINGUNO	-----
US6579543 B 1	17.06.2003	NINGUNO	-----